

„AZ OPTIMÁLIS REKONSTRUKCIÓS TÍPUS KERESÉSE TOTÁLIS GASTRECTOMIA UTÁN”

Ph. D. Értekezés Tézisei

Dr. Katalin Kalmár
Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvosi Kar
Sebészeti Klinika

2006

I. BEVEZETÉS

Totális Gastrectomia utáni rekonstrukció típusok

Napjainkig a sebészeti irodalomban több mint 60-féle totális gastrectomia utáni rekonstrukció típust tettek közzé. A szám nagysága tükrözi mennyire nem megoldott még ez a kérdés.

A Pótygyomor-képzés jelentősége

A pótygyomor-képzés jelentőségét totális gastrectomia után 15 prospektív randomizált tanulmány vizsgálja, melyekben összesen 633 beteget vontak be. Hét tanulmány a pótygyomrot előnyösnek találta, hét tanulmányban nem találtak jelentős különbséget a pótygyomros és a nem pótygyomros esetek között, míg egy tanulmányban egyenesen hátrányosnak találták a pótygyomor-képzést.

A Duodenális Passzázs megtartásának problémája

A duodenális passzázs visszakötésének jelentőségét vizsgáló legtöbb tanulmány szerint a beteg számára nem jár előnnyel ilyen fajta, rendszerint bonyolultabb rekonstrukcióra törekedni. Hat prospektív randomizált tanulmányból, amelyekben összesen 275 betegen végezték a duodenális passzázs megőrző és kizáró rekonstrukciók összehasonlítását, öt tanulmány nem mutatott ki különbséget a csoportok között, míg egyik a duodenális passzázs megtartását előnyösnek találta, mégpedig elsősorban a gasztrointesztinális hormonok termelése szempontjából.

II. Az optimális rekonstrukciós módszer keresése totális gastrectomia után

1. Célkitűzések

- 1) Egy Roux-Y alapú, új típusú pótygyomor – az Aborális Pótygyomor (AP) bevezetése
- 2) Az Aborális Pótygyomor (AP) összehasonlítása a gold-standard Roux-Y (RY) rekonstrukcióval prospektív, randomizált tanulmányban (I-es tanulmány)
- 3) Egy második új rekonstrukciós típus – az Aborális Pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával - bevezetése (APDP)
- 4) Az Aborális Pótygyomor (AP) összehasonlítása Aborális Pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával (APDP) típusú rekonstrukcióval és Roux-Y (RY) rekonstrukcióval a duodenális passzázs jelentőségének vizsgálata céljából (II-es tanulmány)
- 5) Az Aborális Pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával (APDP) típusú rekonstrukció összehasonlítása a szélesebb körben elterjedt Orális vagy Hunt-Lawrence-Rodino pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával (OPDP) típusú rekonstrukcióval prospektív randomizált tanulmányban a pótygyomor képzés helyének vizsgálata szempontjából (III-as tanulmány)
- 6) Postprandiális gastrointesztinális hormon-termelés vizsgálata a fenti különböző rekonstrukciós típusoknál (IV-es tanulmány)

2. Beteganyag és Módszerek

Beteganyag az I-es tanulmányban

I-es tanulmány	Aborális Pótygyomor	Roux-Y	
n:	24	22	
Kor	58,0	63,2	NS
Nem:	12/12	12/10	NS
Férfi/nő			

Szövetten: ACC/más	21/3	21/1	NS
ACC stádiuma: I/II/III-as stádium	0/4/17	2/4/15	NS
Műtéti idő	178 ± 9 perc	169 ± 14 perc	NS
Kórházi tartózkodás	15,2 ± 2,2 nap	15,4 ± 3,3 nap	NS

ACC: adenocarcinoma, NS: nem szignifikáns

Beteganyag a II-es tanulmányban

II-es tanulmány	AP	APDP	RY	
n:	35	25	38	
Kor	58,26	58,79	62,73	NS
Nem: Férfi/nő	22/13	14/11	26/12	NS
Szövetten: ACC/más	31/4	24/1	36/2	NS
ACC stádiuma: I/II/III-es stádium	6/4/21	3/5/16	4/6/26	NS
Műtéti idő	179 ± 24	192 ± 31	165 ± 16	NS
Kórházi tartózkodás	15,5 ± 3,3	15,7 ± 5,0	14,9 ± 3,4	NS

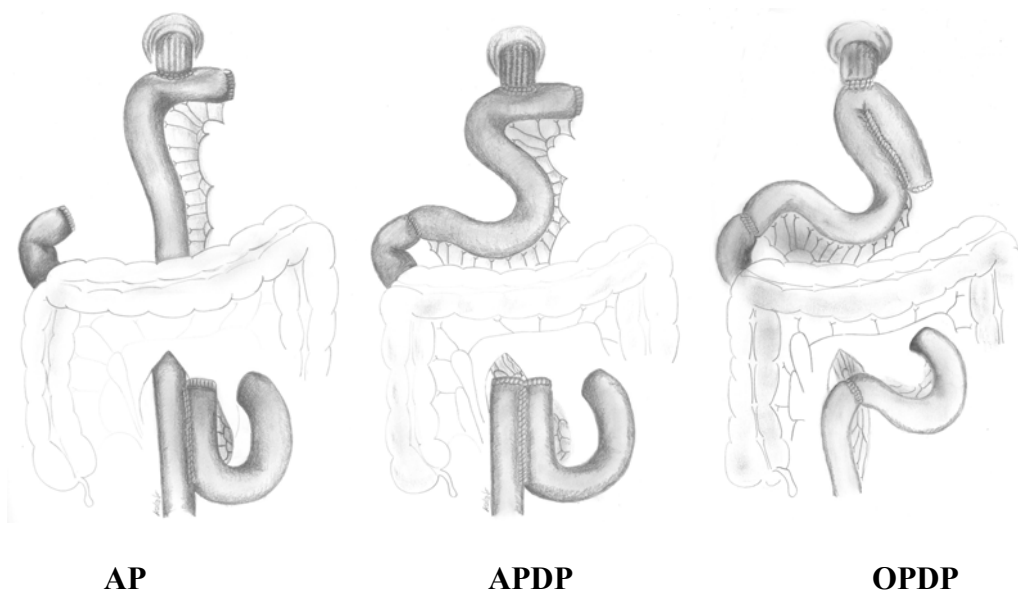
ACC: adenocarcinoma, NS: nem szignifikáns

Beteganyag a III-as tanulmányban

III-as tanulmány	APDP	OPDP	
n:	14	13	
Kor	57,75	61,18	NS
Nem: Férfi/nő	5/9	6/7	NS
Szövetten: ACC/lymphoma	13/1	12/1	NS
ACC stádiuma: I/II/III-es stádium	4/6/4	5/5/3	NS
Műtéti idő	188 ± 8 perc	189 ± 15 perc	NS
Kórházi tartózkodás	14,2 ± 3,2 nap	15,0 ± 3,4 nap	NS

ACC: adenocarcinoma, NS: nem szignifikáns

Műtéti módszerek



Vizsgálati módszerek

Antropometriai mérések: A testúly és a testmagasság mérését követően a testtömeg-indexet BMI (body mass index = weight (kg) / height (m²)) kiszámoljuk.

Laboratóriumi Paraméterek: Vér illetve szérumból mérjük a szérumszénhidrátot (g/l), albumint (g/l), koleszterint (mmol/l) és trigliceridet (mmol/l), a fehérvérsejt számot (G/l), az abszolút limfocita számot (/mm³), a hemoglobint (g/l) a vasat (μmol/l). A vaskötő kapacitást a transferrin szaturációval (%) jellemezzük. Az immunglobulin-A, immunglobulin-G és immunglobulin-M (g/l) valamint a transferrin szintjét (g/l) mérjük. Az Onodera-féle prognosztikus nutricionalis indexet (OPNI) a szérumalbumin (g/l) és az abszolút limfocita szám (/mm³) szorzataként számoljuk.

Motilitási teszt: Izotópos vékonybél-passzázs vizsgálat (IVBP) a vizsgálatokat MB 9101 gammakamerával, fekvő helyzetben végezzük, 5 ml radioaktív szemisolid tesztétápplék elfogyasztását követően. Egy óra hosszú vizsgálat eredményeiből a jobb felhasi régióban az ürülési időt mérjük, melyet %/percben fejezzük ki.

Zsír és szénhidrát felszívódási tesztek: A zsírfelszívást Lipidol tesztel, a szénhidrát-felszívódást D-xylose felszívódási tesztel vizsgáljuk.

Életminőségi teszt: Az életminőséget a Gasztrointesztinális Életminőségi Indexszel (GIQLI - Gastrointestinal Quality of Life Index) jellemeztük, melyet Eypasch 1994-ben vezetett be.

I-es tanulmány

Prospectív, randomizált, kontrollált tanulmány az Aborális Pótygyomor és a standard Roux-Y rekonstrukció összehasonlítására

Eredmények

A két csoport nem különbözött a testsúly illetve a testtömeg-index alakulásában a műtét után 6, 12 illetve 24 hónappal.

Nem találtunk szignifikáns különbséget a mért laboratóriumi paraméterekben sem, kivéve a szérumszénhidrátot ami, szignifikánsan magasabb volt AP betegekben, mint RY betegekben a 12 hónapos kontrollnál ($p < 0,01$).

Az izotópos vékonybél-passzázs vizsgálat nem mutatott ki különbséget a két csoport között.

A Lipiodol teszt szignifikánsan jobb zsírfelszívódást igazolt az AP csoportban a RY csoporthoz viszonyítva a 6 hónapos kontrollon. A 12 hónapos adatok is jobbak a pótygyomros csoportban, de nem szignifikánsan, feltehetően a kisebb betegszám miatt. A szénhidrát felszívódás nem különbözött a két csoport között.

Az életminőség, a GIQL indexszel kifejezve jobb eredményeket mutatott a pótygyomros csoportban, de a különbség nem ért el szignifikáns szintet ($p = 0,061$ a 12 hónapos adatoknál).

II-es tanulmány

Prospectív, randomizált tanulmány az Aborális Pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával, az Aborális Pótygyomor és a Roux-Y rekonstrukciók összehasonlítására totális gastrectomia után

Eredmények

Az antropometriai paramétereket illetően nem találtunk szignifikáns különbséget a három csoport között. A testsúly mindhárom csoportban elég stabil volt az utánkövetési idő alatt. Kiemelendő a testtömegindex alakulása az APDP csoportban, a BMI a posztoperatív érték százalékában végig 100% felett maradt, szemben a többi csoporttal, a különbségek azonban nem szignifikánsak.

A mért nutricionális paraméterekben nem volt különbség, kivéve ismét a szérumsz. cholesterint, ami szignifikánsan magasabb volt APDP betegekben valamint AP betegekben a standard RY-hoz hasonlítva (ANOVA $p = 0,05$, post hoc teszt $p = 0,029$ és $p = 0,049$) 12 hónappal a műtét után.

A szérumsz. vas is különbözött a csoportok között a 6 hónapos kontrollon (ANOVA $p = 0,03$) éppúgy, mint a 12 hónapos kontrollon (ANOVA $p = 0,01$). Post hoc teszt tanulsága szerint 6 hónapnál az AP csoportban a RY-hoz képest ($p = 0,015$) illetve az APDP csoportban a RY-hoz képest ($p = 0,045$), 12 hónapnál az APDP csoportban a RY-hoz képest ($p = 0,04$) voltak szignifikánsan magasabb szérumsz. vas szintek mérhetők. Ezzel összefüggésben a vas metabolizmust jellemző transferrin a 12 hónapos kontrollnál mutatott szignifikáns eltéréseket (ANOVA $p = 0,05$): Az AP csoport eredményei voltak szignifikánsan magasabbak a RY-nál ($p = 0,02$) illetve az APDP-é a RY-nál ($p = 0,04$).

Az izotópos vékonybélpasszázs vizsgálaton a leglassúbb passzázszt az APDP csoportban mértük, a leggyorsabbat az AP csoportban 6 hónapnál és a RY csoportban 12 és 24 hónapnál. A különbségek statisztikai szignifikanciát a 6 (ANOVA $p = 0,03$) és a 24 hónapos (ANOVA $p = 0,05$) kontrollon értek el.

A Lipiodol teszt szignifikánsan jobb lipid felszívódást igazolt az APDP csoportban a kontroll RY csoporthoz viszonyítva éppúgy, mint az AP csoportban a RY-hoz viszonyítva 12 hónappal a műtét után (ANOVA $p = 0,02$, post hoc APwPDP vs RY $p = 0,012$, post hoc AP vs RY $p = 0,032$). A 6 hónapos adatok az AP csoportban mutattak legjobb felszívódást, de a magas szórások miatt jelentős különbséget ebben az időpontban nem sikerült igazolni. A szénhidrát felszívódási teszttel nem találtunk különbséget a csoportok között.

Az életminőség, a GIQLI szerint a legmagasabb az APDP csoportban volt a teljes vizsgálat alatt. Statisztikai szignifikanciát a különbségek csak 12 hónapnál értek el (ANOVA $p = 0,05$). A post hoc többszörös összehasonlítási teszt szerint az APDP csoport életminősége volt szignifikánsan magasabb a RY csoporténál ($p = 0,024$). A napi étkezésszám – ami a rezervoár-kapacitást jellemzi, így valamelyest az életminőséggel, valamelyest a motilitással korrelál, mind 6 mind 24 hónapnál különbözött a csoportok között (ANOVA $p = 0,05$ és $p = 0,008$). Magas volt, napi 6 körüli, a RY betegekben és alacsonyabb 4-5 körüli az AP valamint az APDP betegekben, függetlenül a duodenális passzázs megőrzésétől.

Hosszú távú eredmények az Aborális Pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával, az, Aborális Pótygyomor és a Roux-Y rekonstrukciókat összehasonlító vizsgálatban

Hosszú távú utánvizsgálatokra 35 beteg volt elérhető átlagosan a műtét után 3,48 évvel. Tizenhárom AP, tizenkettő APDP és tíz RY betegnél történt hosszú távú utánvizsgálat.

Sem a testsúly, sem a testtömegindex illetve annak százalékos változása, sem a mért laborparaméterek nem különböztek szignifikánsan a három csoportban.

A vékonybélpasszázs az APDP csoportban bizonyult a leglassúbbnak hosszú távon is (ANOVA $p = 0,04$).

A zsír és szénhidrát felszívódási vizsgálatok nem mutattak ki rekonstrukciótól függő különbségeket a csoportok között hosszú távon.

A gastrointestinális quality of life teszt eredménye nem különbözött a három csoport között. A naponkénti étkezésszám változatlanul a pótygyomros rekonstrukciókban kedvezőbb volt (ANOVA $p = 0,0001$).

III-as tanulmány

Az Aborális Pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával és az Orális Pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával típusú rekonstrukciók randomizált összehasonlítása

Eredmények

Nem volt szignifikáns különbség az APDP és az OPDP csoportok között a testsúly, testtömegindex és annak százalékos változása tekintetében 6, 12 illetve 24 hónappal a műtét után.

A legtöbb vizsgált labor paraméter hasonlóan alakult a két csoportban. Azonban a szérum albumin konzekvensen magasabb volt Orális, mint Aborális Pótygyomor esetén, szignifikáns különbséget mutatva mind 6, mind 12 mind 24 hónappal a műtét után. Másrészt az Aborális Pótygyomros csoportban szignifikánsan magasabb szérum összfehérje szintet mértünk 6 hónappal és immunglobulin-A szintet 24 hónappal a műtét után.

A vékonybél-passzázs vizsgálat nem talált különbséget a két csoport között.

Az Orális Pótygyomros csoportban megfigyelhető volt a jobb lipid abszorpcióra mutató tendencia 6 hónappal a műtét után, de ez 12 hónap után már nem látszott, míg az Aborális Pótygyomros csoportban a szénhidrát felszívódás mutatkozott jobbnak 6 hónap után és majdnem elért szignifikáns különbséget 24 hónapra. Ezzel együtt a felszívódási vizsgálatok nem mutattak ki szignifikáns különbséget a két csoport között.

Az életminőség egyformán alakult a két csoportban, időben növekedett, de nem volt jelentős különbség a két csoport között.

A naponkénti étkezésszám szignifikánsan kedvezőbb volt 6 hónapnál az Aborális Pótygyomor javára, de ez 12 illetve 24 hónapnál már nem látszott.

IV-es tanulmány

A gastrointestinális hormontermelés függ a választott rekonstrukciós típustól totális gastrectomia után – klinikai tanulmány

A sebészeti irodalom régóta vizsgálja a totális gastrectomia után észlelt fogyás hátterét. Habár a totális gastrectomia hatásaival foglalkozó cikkek java része beszámol fehérje és zsír malnutricióról, a betegek többségénél pozitív nitrogén-egyensúlyt találunk. Kimutatták, hogy a gastrectomizált betegek élettanilag képesek megfelelő kalória-bevitelre hogy fenntartsák a számukra ideális testsúlyt kórházi körülmények között, azonban ha nem

törekednek tudatosan az evésre, hanem csak motivációjukat követik, mintegy 85%-át érik el az ideális testsúlyuknak. Ennek ismeretében sem a csökkent rezervoárkapacitás, sem a dumpingtól való félelem nem tűnik megfelelő magyarázatnak a gastrectomizált betegek alacsony testsúlyára. Ehelyett a csökkent étvágy, az éhségérzet hiánya, a táplálkozás-bevitelre irányuló iniciativa hiánya lehet a magyarázat.

Az étvágy és a táplálkozás fiziológiája az elmúlt évtizedekben egyre növekvő érdeklődést kelt. Számos az éhség és a jóllakottság érzetben involvált perifériás és centrális markert vizsgáltak egészséges és túlsúlyos, fiatal és idős betegekben. Hasonló vizsgálatokat gastrectomizáltakon kis számban végeztek elég ellentmondásos eredménnyel.

A IV-es tanulmányban a leggyakrabban vizsgált gastrointestinális hormonok termelődését vizsgáltuk a II-es tanulmány önként vállalkozó betegein. A cholecystokinint, melyről ismert hogy korai teltségérzetet okoz, az inzulint, mely szerepet játszik a táplálékfelvétel hosszú távú regulációjában és a somatostatint, melynek szerepe az egészséges étvágy szabályozásában bizonytalan, de kétségtelenül szerepet játszik a dumping szindrómában.

Beteganyag

IV-es tanulmány	AP	APDP	RY	Normál	p-érték
Kor (év)	54,27±2,6	58,8±5,1	62,43±2,8	48,83±7,1	0,264
Férfi:nő	6:5	5:5	4:3	4:2	0,935
I/II/III-as stádium	2/2/5	2/5/3	1/2/3	-	0,704
Műtét óta eltelt idő (hónap)	19,18±3,4	12,30±2,0	18,43±4,7	-	0,283

Módszerek

Hormon provokációs teszt: Éjszakai éhezés után a betegek folyékony tesztétápálékot kaptak. Vérmintákat vettünk a táplálék elfogyasztása előtt 5 perccel és utána 15, 30 és 60 perc múlva vércukor analízisre valamint szérumbintát tettünk félre a hormonmérésekhez.

Cholecystokinin, inzulin és somatostatin RIA: A plazma cholecystokinin koncentrációt RK-069-04 RIA kit, a plazma inzulin koncentrációt RK-400M RIA kit segítségével, míg a plazma somatostatin koncentrációt a PTE ÁOK OEC Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetben kifejlesztett specifikus és szenzitív RIA segítségével mértük.

Eredmények

Vércukor: A postprandiális vércukor értékek magasabbak voltak operált és alacsonyabbak kontrol betegekben. A vércukor-görbe legkifejezettebben a RY csoportban volt diabetoid jellegű. Faktoriális ANOVA szignifikáns különbséget talált a csoportok között. A duodenális passzázs kizárásával rekonstruált betegek csoportjai (RY és AP) szignifikánsan magasabb vércukorszinteket értek el, mint a normál kontrol csoport.

Inzulin: Az inzulin szint abnormálisan magas értékekre emelkedett mindhárom operált csoportban. A kiindulási érték nem különbözött a csoportok között. A postprandiális inzulin értékek legmagasabb szintet a duodenum bekötéses csoportban érték el (APDP). Faktoriális ANOVA szignifikáns különbséget mutatott. Post hoc statisztikai összehasonlítás a normál versus AP és a normál versus APDP csoportok között mutatta ki a jelentős eltérést. Az integrált össz-szekréció az operált betegekben magasabb volt mint a

normál csoportban, a magas szórás miatt a különbség azonban nem ért el szignifikáns szintet.

Inzulin, cholecystokinin (CCK) és somatostatin integrált össz-termelése RY, AP, APDP valamint normál kontrol csoportban

	Inzulin ($\mu\text{U/ml} \times 60 \text{ perc}$)	CCK ($\text{pg/ml} \times 60 \text{ perc}$)	Somatostatin ($\text{fmol/ml} \times 60 \text{ perc}$)
AP	6046,50 \pm 968,26	1450,83 \pm 85,65 [✱]	827,454 \pm 106,13 ^{§†}
APwPDP	6459,97 \pm 1206,43	875,25 \pm 77,81 [∞]	541,50 \pm 38,57 [†]
RY	5407,17 \pm 1894,78	1337,75 \pm 85,81 ^{‡∞}	666,10 \pm 123,24
Normál	1954,62 \pm 379,85	678,75 \pm 36,65 ^{‡✱}	436,37 \pm 24,71 [§]
p-érték ANOVA	0,105	0,0001	0,024

Post hoc teszt: [‡]Normál vs RY p=0,0001, [✱]Normál vs AP p=0,0001, [∞]RY vs APDP p=0,004, [§]Normál vs AP p=0,006, [†]APDP vs AP p=0,017

Cholecystokinin: Cholecystokinin termelés szempontjából a betegek egy magas bazális és postprandiális értékeket mutató csoportra (RY és AP) és egy alacsony értékeket mutató csoportra (APDP és normál) oszlottak. ANOVA analízis szignifikáns különbségeket mutatott a négy görbére. Post hoc analízis azt mutatta hogy páronként mind a négy csoport szignifikánsan különbözött egymástól, kivéve az AP és RY összehasonlítást. Az integrált cholecystokinin-össztermelés vizsgálatakor a RY valamint az AP csoport termelése volt szignifikánsan több mint a normál kontrolloké míg az APDP csoport össztermelése nem tért el szignifikánsan a normálistól.

Somatostatin: A somatostatin termelés mutatott a legeltérőbb képet a csoportok között. A kontrol csoportban a legmagasabb értékeket 15 percnél találtuk, onnantól kezdve a somatostatin szint csökkent. A duodenum kizárásával járó rekonstrukciónál (RY és AP) a somatostatin szint tovább emelkedett, majdnem kétszer akkora értéket ért el 30 percnél, mint a normál csoport maximuma majd egy plató alakult ki az AP betegekben, míg csökkenni kezdett RY esetén. APDP betegek esetén a csúcs és a plató hasonló időben alakult, ki mint az AP csoportban, de a somatostatin szint nem ért el sokkal magasabb értékeket, mint a kontrol csoportban. Az adat-csoportok faktoriális ANOVA-val szignifikánsan különbözőnek adódtak. Post hoc teszt alapján szignifikánsan magasabb értékek mutatkoztak az AP csoportban a kontrolhoz képest és az AP csoportban az APDP-hez képest. A többi csoport között talált különbség nem ért el szignifikáns szintet. Az integrált somatostatin össztermelés szintén szignifikánsan különbözött, jelentősen magasabb termeléssel az AP, alacsonyabbal az APDP és a normál kontrol csoportok esetén. A RY postprandiális görbéje az AP és az APDP között futott, az integrált termelés értéke is a két csoport közötti, azonban szignifikánsan nem tért el egyiktől sem, feltehetően a RY csoportban észlelt magas szórás miatt.

IV. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

- 1) Totális gastrectomiát követően az Aborális Pótygyomor képzés, valamint annak kombinálása a duodenalis passzázs megtartásával egyaránt könnyen kivitelezhető módszernek bizonyult, hasonló morbiditási és mortalitási adatokkal, mint a hagyományos, Roux-kacsal végzett rekonstrukció.
- 2) A testsúly-változás vonatkozásában egyik rekonstrukciós típus kapcsán sem igazoltunk szignifikáns különbséget, ám az Aborális Pótygyomor Duodenális

Passzázs megtartásával típusú rekonstrukció esetén egy évvel a műtét után jobb életminőséget tudtunk detektálni.

- 3) A vizsgálat másodlagos végpontjainak megfelelően az Aborális Pótygyomor önmagában is számos – elsősorban metabolikus - előnnyel járt, valamint igazolhatóan növelte a rezervoár kapacitást mind rövid, mind hosszú távon.
- 4) Az Aborális Pótygyomor a Duodenális Passzázs megtartásával típusú rekonstrukció még tovább növelte a pozitív jellegű metabolikus hatásokat, valamint kedvezően befolyásolta a tranzit időt.
- 5) A pótygyomor lokalizációja – orális vagy aborális elhelyezése - indifferensnek bizonyult a vizsgált paraméterek szempontjából.
- 6) A gastrointestinalis hormontermelés terén jelentős különbségeket igazoltunk a különböző rekonstrukciók kapcsán. Mind a cholecystokinin, mind a somatostatin termelés a duodenális passzázs megtartása esetén közelített leginkább a fiziológiás állapothoz.